Aus dem Zahnärztlichen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. Hans Fliege.

Die Vor- und Nachteile der modernen Suprareninersatzpräparate

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg-Lahn

vorgelegt von

Heinz-Joachim Riemann
approb. Zahnarzt aus Kassel.

Marburg 1938
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
Marburg am 24. 6. 1938.

Referent: Professor Dr. Fliege.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Geschichte des Adrenalins

Wenn auch der Ausbau der Methodik der örtlichen Betäubung für die Chirurgie und Zahnheilkunde abgeschlossen zu sein scheint, so bemüht sich doch die chemisch-pharmazeutische Industrie neue Präparate zu finden, um die örtliche Betäubung noch ungefährlicher und zuverlässiger zu gestalten.

Unter den Lokalanaesthetika dominiert immer noch das Novokain trotz der vielen Ersatzpräparate (Tutocain, Panthesin, Percain, Pantocain u. a.), die im Laufe des letzten Jahrzehntes erschienen, ohne die vorherrschende Stellung des Novokain zu erschüttern.

Auch auf dem Gebiete der Haemostatica hat die Industrie wiederholt versucht, das Suprarenin durch Ersatzmittel zu verdrängen, die angeblich die gleichen guten Eigenschaften besitzen, aber in ihrer Giftwirkung weniger gefährlich sein sollen. Welch ungeheueren Erfolg die Einführung des Adrenalins durch Heinrich Braun darstellte, ersehen wir schon daraus, daß keines der Ersatzpräparate das Adrenalin bisher verdrängen konnte. Braun hatte die Entdeckung dieses Stoffes einem glücklichen Zufall zu verdanken. Er berichtet in seiner Selbstbiographie[5] folgendes: „Eines Tages im Frühjahr des Jahres 1900 las ich in irgendeiner Wochenschrift, es sei aus den Nebennieren von Schlachttieren ein Extrakt gewonnen worden, welcher örtlich angewendet die Blutgefäße verengt und die Gewebe blutleer macht. Mir kam sofort der Gedanke, daß man vielleicht die auf diese Weise gewonnene Blutleere der örtlichen Betäubung werde nutzbar machen können. Wenige Tage später hatte ich mir eine Probe dieses Extraktes verschafft, setzte davon einer verdünnten Kokainlösung zu, spritzte die Mischung in meinen Vorderarm und beobachtete eine örtliche Betäubung von bis dahin unbekannter Intensität, Ausdehnung und Dauer."

Braun erkannte sehr bald, daß die Giftwirkung des Kokains weitaus geringer war bei Zusatz von Nebennierenextrakt, weil durch die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins die Resorption viel langsamer stattfand. Der Franzose Lermoyer[7] hat das Adrenalin sehr treffend „das Alkaloid der Esmarchschen Blutleere" genannt. Die von zahlreichen For-

schern versuchte Isolierung des wirksamen Prinzips der Nebennieren wurde von v. Fürth und Abel ihrer Lösung näher geführt. Beide stellten aus Nebennierenextrakt eine, aber nicht dieselbe, Substanz dar; v. Fürth nannte die seinige Suprarenin, Abel Epinephrin.

Takamine und Aldrich gelang es im Jahre 1901, unabhängig voneinander diese wirksamen Substanzen des Nebennierenextraktes in kristallinischer Form herzustellen. Dieser Stoff wurde Adrenalin genannt. Fabrikmäßig wurde das Suprarenin zuerst von der englischen Firma Parke, Davis & Co. in London unter dem Namen Adrenalin hergestellt. Heute kommt es unter den verschiedensten Bezeichnungen (Adrenalin, Suprarenin, Eudrenal, Epiran, Paranephrin, Tonogen) in den Handel. Die I. G. Farben stellen das Suprarenin synthetisch her, nachdem es Flaecher und Stolz gelungen war, aus dem Brenzkatechin suprareninartige Stoffe herzustellen, die pharmakologisch dem Organsuprarenin gleichen. Braun hat die synthetischen Präparate der I. G. Farben geprüft, ob sie als Ersatz für das Organsuprarenin brauchbar sind. Er stellte fest, daß das L-Suprarenin, das unter dem Namen „Synthetisches Suprarenin" im Handel ist, in rein pharmakologischer Wirkung dem Organsuprarenin entspricht.

Die Ergebnisse seiner Forschung über den Einfluß des Suprarenins im Gewebe hat Braun[6] in seiner Arbeit „Ueber den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokalanaesthesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanaesthesie" niedergelegt. Er sagt darin: „Es wurde gezeigt, daß jede Unterbrechung der vitalen Gewebsfunktionen die Aufsaugung eines örtlich angewendeten pharmakologischen differenten Mittels verlangsamt und verhindert. Das Mittel bleibt daher länger als unter normalen Verhältnissen am Anwendungsort liegen und kann infolgedessen weit stärkere örtliche Wirkungen entfalten. Jede Steigerung der örtlichen Vergiftung muß notwendig mit einem Mehrverbrauch des Mittels an Ort und Stelle, demnach mit einer Verminderung des Teiles verbunden sein, welcher schließlich zur Resorption gelangt. Jede künstlich herbeigeführte Steigerung der örtlichen Vergiftung muß demnach eine Verminderung der resorptiven allgemeinen Vergiftung zur Folge haben."

Als Suprareninersatzpräparate werden von der I. G.-Farbenindustrie das „Corbasil" hergestellt, von Hoffmann La-Roche das „Prostigmin", von Brunnengräber das „Meropitan" und schließlich das „Claudenocain" der Luit-

pold-Werke. Weiterhin wird als Suprareninersatz das „Ephedrin“ empfohlen.

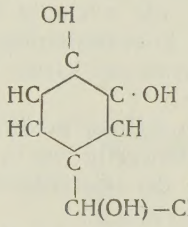
Das Sympatol der Boehringer-Werke wurde im Jahre 1933 wieder aus dem Handel genommen, da es für den zahnärztlichen Gebrauch ungeeignet (starke Nachblutungen nach Extraktionen, nicht ausreichende Anaesthesie bei größeren Eingriffen, zu hoher Zusatz des Haemostatikums zum Anaesthetikum) war.

Welche Anforderungen stellen wir an diese Ersatzpräparate?

1. daß sie die gleiche anämisierende Wirkung des Suprarenins besitzen, ohne die Wundheilung ungünstig zu beeinflussen,
2. daß sie weniger giftig sind als das Suprarenin und die anaesthesierende Kraft des eigentlichen Anaesthetikums in zufriedenstellender Weise unterstützen.

Diese Forderungen erfüllt keines der Präparate restlos. In den Fällen, in denen die Verwendung von Suprarenin kontraindiziert (Arteriosklerose) ist, stellen sie eine willkommene Bereicherung des Arzneischatzes dar, vollwertig ersetzen können sie das Adrenalin nicht.

Suprarenin



Das Suprarenin ist ein Derivat des zweiwertigen Phenols Brenzkatechin. Es stellt ein weißes Pulver dar, das in verdünnten Säuren leicht, in kaltem und warmen Wasser, in Aether und Alkohol schwer löslich ist. In alkalischer Lösung, ja schon in gewöhnlichen Gläsern, die fast immer freies Alkali enthalten, wird es leicht vom Sauerstoff der Luft und von sauerstoffabgebenden (Oxydationsmitteln) oder von sauerstoffübertragenden Mitteln (Eisenchlorid) unter Bildung von dunkelfarbigen Oxydationsprodukten angegriffen. Gegen Hitze ist Suprarenin äußerst empfindlich und kann deshalb nicht gekocht werden. Wegen seiner Empfindlichkeit gegen Alkalien muß es vor Luft- sowie auch Sonneneinwirkung geschützt werden.

Die auffallendste pharmakologische Eigenschaft des Suprarenins besteht in einer vorübergehenden Steigerung des Blutdruckes. Die Ursache ist darin zu sehen, daß das Mittel einmal die Herztätigkeit steigert und daß es durch seine Einwirkung auf die Gefäßwände Gefäßkontraktion und Anämie hervorruft. Der Puls wird rasch und die Kontraktionen des Herzens werden kräftiger und vollständiger. Der Gefäßkrampf, der sich auf Venen, Kapillargefäße und Arterien erstreckt, ist sehr intensiv. Doch verhalten sich nicht alle Gefäße gleichartig. Besonders stark werden die Haut- und Schleimhautarterien und ganz besonders die vom Nervus splanchnicus innervierten Eingeweidearterien beeinflußt. Auf die Lungengefäße wirkt es nicht, auf die Koronargefäße des Menschen etwas verengernd. Neben der Blutdrucksteigerung wurde vorübergehende Glykosurie [29] beobachtet.

Suprarenin ist das wirksamste aller gefäßkontrahierender Substanzen, auf dessen Verwendung wir in der Lokalanasthesie trotz mancher Nachteile nicht verzichten können.

Zu den Schädigungen des Suprarenins sind zu rechnen:

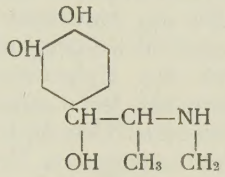
1. Wundinfektionen infolge langandauernder ischämischer Zustände, indem die Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegenüber Infektionserregern geschwächt ist,
2. Nekrosen in Geweben, die schon in ihrer Ernährung gestört sind, z. B. bei Arteriosklerotikern, Lappenwunden, Lappenplastiken, Nekrosen des harten Gaumens auf Grund ischämischer Zustände [7],
3. Pulpenschädigungen in Fällen, in denen die Pulpa schon vor der Injektion minderwertig war [15],
4. Nachblutungen, wenn der Gefäßkontraktion die Gefäßdilatation folgt,
5. Zerreißen von Hirngefäßen bei Arteriosklerotikern bei höherer Dosierung [26],
6. Allgemeinschäden, wie Blässe des Gesichtes, Unruhe, Herzklopfen, Kniezittern, Uebelkeit, Atemnot, Kribbeln in den Extremitäten, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Kollaps und Schock.

Durch die Frischherstellungsmethode des Injektionsmittels und die individuelle Dosierung des Suprarenins, die wir Seidel zu verdanken haben, sind die oben aufgeführten Schäden weitgehend herabgemindert worden. Seidel [33] forderte:

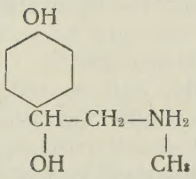
„Dagegen muß mit der Suprareninkonzentration in vielen Fällen der zahnärztlichen Praxis individualisiert werden. Das Individualisieren mit der Suprareninkonzentration ist erforderlich, da

1. die Toxizität des Suprarenins sehr abhängig von der Konzentration ist, in der eine bestimmte Dosis gegeben wird, zumal bei älteren Leuten (Arteriosklerose) und bei unbewußter Injektion in ein Gefäß,
2. je normaler die Blutung einer Wunde in der Mundhöhle ist, umso besser ist der Heilungsverlauf und umso geringer ist die Gefahr von Nachschmerzen. Da in manchen Fällen eine starke Blutleere des Operationsfeldes sehr erwünscht ist (Aufklappung mit ungenügender Assistenz, Fraktur usw.), in anderen Fällen (leichte Extraktion) dagegen im Interesse einer guten Wundheilung die normale Blutung möglichst wenig beeinflußt werden soll, so erfordern auch diese Umstände ein Individualisieren in der Suprarenindosis."

Ephedrin und Ephetonin



Ephedrin



Ephetonin

Ephedrin ist das Alkaloid einer exotischen Pflanze, der Ephedra vulgaris, und steht pharmakologisch dem Adrenalin nahe. Sein synthetisch hergestellter Stoff, das Ephetonin, ist wie das Suprarenin ein Derivat des Brenzkatechins. Das Ephedrin enthält lediglich zwei Hydroxylgruppen weniger, aber eine Methylgruppe mehr. Hierdurch ist die größere Haltbarkeit des Mittels gegenüber dem Suprarenin bedingt. Chemisch ist Ephedrin ein 3-Phenyl 2-Methyl-aminopropanol. Das Ephedrin kann, ohne Veränderungen zu erleiden, gekocht und sterilisiert werden. Hierin besteht der große Vorzug vor dem Suprarenin. Ephedrin kommt als Sulfat und Hydrochlorid in den Handel. Beide Salze sind sowohl in Alkohol als auch in Wasser

leicht löslich. In Lösungen verändern sie sich selbst bei längerem Stehen nicht.

Pharmakologisch ist die Wirkung des Ephedrins bzw. des Ephetonins gleich der des Suprarenins. Beide Mittel wirken auf das vegetative Nervensystem. Während aber die Adrenalinwirkung schneller eintritt und abklingt und auch intensiver ist als die Ephedrinwirkung, hält diese jedoch länger an. Ephedrin kontrahiert die Gefäße, erhöht den Blutdruck, aber nur auf Minuten, löst Bronchialkrämpfe und erzeugt in kleinen Dosen Glykämie. Die vasokonstriktorische Wirkung ist qualitativ gleich der des Adrenalins, quantitativ dem Adrenalin jedoch unterlegen.

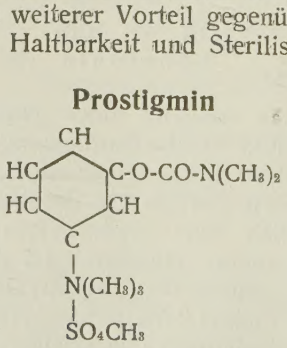
Franke[3] hat das Ephedrin untersucht und stellte ebenso wie Bauer fest: „Das Fehlen der Steilheit im Anstieg und Abfall des Blutdruckes (nach Ephedrin) schließt das Eintreten eines sonst leicht zu befürchtenden Schocks sicher aus."

Bauer[3] verwandte das Novokain mit Ephedrin gepaart in 2500 Fällen und vertritt den Standpunkt, daß das Suprarenin fast vollständig durch das Ephedrin ersetzt werden kann. Lediglich in den Fällen, bei denen eine absolute Ischämie des Operationsfeldes der besseren Uebersicht wegen unbedingt notwendig ist, ist die Verwendung von Novokain-Suprarenin vorteilhafter. Nebenerscheinungen waren weder bei Gesunden noch bei konstitutionell Erkrankten festzustellen.

Guinat[13] empfiehlt das Ephedrin als Ersatz für Adrenalin, weil es sterilisierbar und seine Wirkung weniger intensiv aber von längerer Dauer ist.

Misgeld[25] schreibt, daß es möglich ist, mit Ephedrin eine volle und langandauernde Oberflächen- und Lokalanaesthesie zu erzielen. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Suprarenin sei die unbegrenzte Haltbarkeit und Sterilisierbarkeit.

Prostigmin



Physostigmin oder Eserin ist ein Alkaloid in der aus Afrika stammenden Kalabarbohne Esere, der Frucht von Physostigma venosum. Es bildet mit Salicylsäure gut kristallisierende farb-

lose hygroskopische Salze. Ihre wäßrige Lösung färbt sich nach einiger Zeit rötlich bis dunkelrot unter Bildung eines unwirksamen Oxydationsproduktes (Rubressin[24]).

Bei dem synthetischen Mittel mit physostigminartiger Wirkung, dem Prostigmin der Firma Hoffmann La-Roche, handelt es sich um ein synthetisches Urethanderivat, und zwar um den Dimethylkarbaminsäureester des m-Oxyphenyltrimethylammoniummethylsulfates und kommt in $^1/_2$ promilliger Lösung in den Handel. Prostigmin ist insofern ein Analogon[1] des Physostigmins als es die für die pharmakologische Wirkung maßgebliche Gruppe des Physostigminmoleküls, Methylkarbaminsäureester, enthält.

Eserin wirkt auf die glatte und quergestreifte Muskulatur des Körpers und wird in der inneren Medizin bei Obstipation, Darmparalyse und wegen seiner Wirkung auf das Zentralnervensystem als Sedativum bei Tetanie, Chorea und Epilepsie verwendet. In der Verdünnung 1:50 000 und 1:100 000 ruft es eine Verengerung der Gefäße hervor; allerdings ist diese Kontraktion nicht maximal.

Caffier[8] schreibt, daß das Präparat Prostigmin schnell abgebaut werde und im Sinne der Kumulierung unbedenklich sei.

Leiner[20] betont, daß in keinem Falle, auch nicht bei empfindlichen Kranken, über Kopfdruck, Schwindelgefühl, Herzbeklemmung oder sonstige unangenehme Begleiterscheinungen geklagt wurde.

Kottlors[18] hat bei seinen Untersuchungen eine geringe Pulsverlangsamung wahrgenommen.

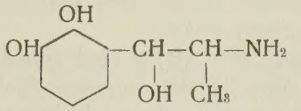
Lindemann[21] hat bei 2000 Fällen Novokain-Clauden-Prostigmin statt Suprarenin in der zahnärztlichen Kiefer- und Gesichtschirurgie angewandt. Das Clauden soll die Eserinanämie verstärken und den Eintritt von Nachblutungen verhüten. Der Puls wird nach der Injektion langsamer und voller und wirkt so der psychisch bedingten Erhöhung der Herztätigkeit entgegen. Die Tiefe der Anaesthesie bei Verwendung von Prostigmin ist nicht die gleiche wie bei Verwendung von Suprarenin. Gut war die Wirkung des Eserin-Claudens bei der Stammanaesthesie, besonders dann, wenn in die Nervensubstanz injiziert wurde. Weniger gut eignet sich die Eserin-Clauden-Kombination bei der Mandibularanaesthesie.

Auf Veranlassung von Fliege wurden diese günstigen Ergebnisse durch Paetz[28] eingehend klinisch und experimentell untersucht. Es wurde festgestellt, daß Prostigmin dem Suprarenin unterlegen ist. Nachteilig bemerkbar machte sich anstelle der erwarteten Anämie eine Hyperämie des infiltrier-

ten Gewebes. Die Blutungen aus den Extraktionswunden waren auffällig stark und erst nach Kompression mit einem Tupfer erfolgte Stillstand. Ein weiterer Nachteil war die kurze Dauer der Analgesie.

Lingmann[22] hat ebenfalls das Clauden-Prostigmin verwendet. Er stellt fest, daß diese Kombination nicht zu einer ausgesprochenen Anämie führt, sondern zu einer Herabsetzung des lokalen Blutumlaufes.

Corbasil



Corbasil ist wie das Suprarenin ein Derivat des zweiwertigen Phenols Brenzkatechin, und zwar Dioxyphenylpropanolamin. Vom Suprarenin unterscheidet es sich lediglich dadurch, daß es in seiner Seitenkette eine CH_2-Gruppe mehr besitzt. Es ist ein weißes feinkristallines Pulver, das in verdünnten Säuren sowie in Wasser und Alkohol leicht, in Aether jedoch unlöslich ist. Gegenüber dem Adrenalin hat es den Vorteil, daß es sterilisiert werden kann, ohne sich zu zersetzen und seine pharmakodynamische Wirkung einzubüßen. Bei offensichtlich langem Kochen wird es braun und verliert seine Wirksamkeit. Ebenfalls sind Lösungen, die länger als 48 Stunden ungekocht stehen, unbrauchbar.

Corbasil wirkt auf Herz, Gefäße, Uterus und Blutzuckerspiegel im gleichen Sinne wie Suprarenin, nur ist die Wirksamkeit schwächer, so daß zur Erzielung des gleichen vasokonstriktorischen Effektes wie bei Adrenalin eine etwa zehnfach höhere Dosierung erforderlich ist. Die Toxizität soll dementsprechend geringer sein. Der wichtigste pharmakologische Vorzug des Corbasils ist darin zu sehen, daß eine plötzliche Blutdrucksenkung infolge Vagusreflex nicht eintreten kann.

Diesen Vorteilen steht ein Nachteil gegenüber, der die Verwendung des Corbasils schon von selbst verbietet, nämlich die nach Corbasilinjektionen beobachtete Schilddrüsenschwellung (Dreyer[10], Groetzinger[12], Harnisch[14], Münch[27], Schlinker[31], Wagner[36], Wannenmacher[37]). Kurze Zeit nach der Injektion tritt eine zunehmende Schwellung des Halses auf, die mit Würggefühl und Atem-Schluckbeschwerden verbunden ist. Eine geringe Beschleunigung des Pulses mit starker Erregung des Patienten wird oft beobachtet. Diese Anschwellung klingt bald wieder ab. Nachteilige Wirkung auf die

Luftröhre können bei retrosternaler Struma durch Kompression oder seitliche Abdrängung der Luftröhre hervorgerufen werden (Münch[37]). Ein Gefühl, das sich bis zur Erstickungsangst steigern kann, ist die unangenehme Folge.

Die chemische Industrie hat nun versucht, diese unangenehmen Nebenwirkungen des Corbasils zu beseitigen. Es wurde festgestellt, daß diese Eigenschaft nur der optisch inaktiven Form zukommt, nicht aber der optisch aktiven linksdrehenden. Aber auch beim L-Corbasil wurden, wenn auch in geringerem Maße, Einwirkungen im Sinne einer akuten Hyperämisierung der Schilddrüse beobachtet und beschrieben. In manchen Fällen treten Oedeme (Groetzinger[12]) auf, wie sie bei keinem anderen Präparate beobachtet wurden.

Hubmann[16] schreibt: „Es ist also auch das L-Corbasil für die Schilddrüse nicht indifferent, und wir können uns dem Urteil, daß L-Corbasil keine Schilddrüsenschwellung mache, nicht anschließen."

Diese Strumaanschwellungen nach Corbasil wurden nur nach Injektion in der Mundhöhle, sowohl im Unterkiefer als auch im Oberkiefer, beobachtet. Sie sind keine unbedingten Folgeerscheinungen bei Strumapatienten. Die Schwellungen der Glandula thyreoidea zeigten sich stets bei Patienten, deren Schilddrüse pathologisch verändert war und bei denen auch eine Thyreotoxikose vorlag.

Urbantschitsch[35] beobachtete in Graz und Steiermark, wo der Kropf endemisch ist, keinerlei Schwellungserscheinungen nach Novokain-Corbasilinjektion. Wahrscheinlich sind die Schwellungen der Schilddrüse nach Corbasil haemodynamisch bedingt. Rein[30] konnte zeigen, daß der Schilddrüse außer ihrer innersekretorischen auch noch eine wichtige Rolle bei der Kreislaufregulation zukommt. Nach seinen Untersuchungen sind Carotissinus und Schilddrüse als eine funktionelle Einheit aufzufassen und zwar derart, daß jede Reizung der Sinusnerven (z. B. durch Druckerhöhung im Sinus) reflektorisch zu einem vermehrten Blutzustrom zur Schilddrüse führt und umgekehrt. Der Zweck dieses sinnvollen Mechanismus' ist, die Durchströmungs- und Druckverhältnisse in den Hirngefäßen durch reflektorische Oeffnung und Schließung eines arteriovenösen Kurzschlusses gleichmäßig zu erhalten. Die Vermehrung der Schilddrüsendurchblutung kann überraschend große Ausmaße annehmen und unter Umständen bis zur Größe der Carotisdurchblutung ansteigen. Gewöhnlich wird sie sich nur in einem erhöhten Pulsationsgefühl der Halsgegend äußern; bei besonders reichlicher Ausbildung des Gefäßnetzes und Stauung des venö-

sen Abflusses, die bei Strumen oft vorhanden sind, kann sie auch zu einer Schwellung der Schilddrüse führen.

Von vielen Autoren (Wannenmacher[37], Urbantschitsch[35], Hubmann[16], Harnisch[14], Bichlmayr[4]) ist infolge der geringen anämisierenden Wirkung des Corbasils gegenüber dem Adrenalin bei länger andauernden und größeren operativen Eingriffen die Doppelinjektion empfohlen worden, und zwar in der Form, daß zunächst die Novokain-Corbasillösung injiziert wird und nach der erfolgten Kontraktion der Gefäße die Novokain-Adrenalinlösung. Hierdurch wird das Suprarenin langsamer abgebaut, und es werden seine Allgemeinwirkungen und Schädigungen auf diese Weise verhindert.

Herrmann[15] schreibt, daß das Corbasil in seiner gefäßkontrahierenden Wirkung dem Suprarenin nur wenig nachstehe. Die Pulsfrequenz wird nach Corbasilinjektion herabgesetzt und wirkt so der psychisch bedingten Frequenzsteigerung des Herzens entgegen.

Münch[27] bemängelt die nicht immer genügende Anämie bei länger andauernden Eingriffen. Außerdem sei ein Corbasilkollaps vom psychologischen Standpunkt aus weit unangenehmer als ein Adrenalinkollaps.

Schlinker[31] meint, infolge der zahlreichen Thyreoideaanschwellungen sollte auf die Verwendung des Corbasils ganz verzichtet werden. Ein weiterer Nachteil sei die geringe Blutleere.

Thöne[34] berichtet, er habe bei Arteriosklerotikern und alten Leuten niemals unangenehme Zwischenfälle wie Schwindelgefühl, Ohrensausen, Zittern der Extremitäten oder Kollaps nach Verwendung von Corbasil beobachten können.

Wagner[36] betont, daß die starke Blutung bei Corbasilanwendung sehr störend wegen der geringen Uebersicht sei.

Clauden

Das Clauden stellt ein aus tierischer Lungensubstanz gewonnenes Mittel dar, das die Blutgerinnung fördert. In der allgemeinen Medizin und auch in der Zahnheilkunde wird hiervon weitgehend wegen seiner gerinnungsfördernden Eigenschaften Gebrauch gemacht. Durch den Zusatz von Clauden soll eine erhöhte physiologische Gerinnungsbereitschaft des Blutes geschaffen werden. Es kann auf die verschiedensten Arten (lokal, oral, parenteral) und in Fällen ganz schwerer Blutungen intravenös gegeben werden.

Diese hervorragenden gerinnungsfördernden Eigenschaften hat man sich auch in der Lokalanaesthesie zunutze gemacht,

und zwar kommt das Clauden in Kombination mit Novokain unter dem Namen „Claudenokain“ mit 2 und 4%igen Novokaingehalt in gebrauchsfertigen sterilen Ampullen in den Handel. Durch Clauden soll einmal eine störende Blutung während der Dauer des operativen Eingriffes ausgeschaltet und zweitens die Gefahr einer Nachblutung, wie sie nach Suprarenin manchmal beobachtet wird, verhindert werden. Weiterhin soll der Claudengehalt des „Claudenokain“ auch die Durchführung von operativen Eingriffen bei Haemophilen erlauben. Kontraindiziert ist die Verwendung des Präparates bei Neugeborenen, da nach Claudenokaininjektionen epileptiforme Krämpfe (Lingmann[22]) beobachtet wurden, die auf die erhöhte Empfindlichkeit des Säuglings gegen artfremdes Eiweiß zurückgeführt wurden.

Fliege[11] hat die Eigenschaften und Wirkungen des Claudenokain im Gewebe untersucht. Er stellte fest, daß die 2%ige Claudenokainlösung die Dauer der Analgesie höchstens um 5 Minuten verlängert. In keinem Falle war die Unempfindlichkeit des Gewebes für chirurgische Eingriffe ausreichend. Lediglich bei Lappenexcisionen war die Analgesie ausreichend. Weiterhin wurde eine Gewebsreizung beobachtet, die durch den Claudenzusatz bedingt war.

Kieffer[17] beurteilt das Claudenokain günstiger. Es ermöglichte schon eine schmerzlose Extraktion nach 2 Minuten. Bei längeren operativen Eingriffen war die Übersicht durch die ziemlich starke Blutung gestört. Eine postoperative Tamponade war nicht notwendig, weil sich die Alveolen sofort mit Blutkoagulum füllten.

Dobkowsky[9] schreibt, daß das Claudenokain das Novokain-Suprarenin in vielen Fällen ersetzen kann. Schwellungen und Nachblutungen hat er in keinem Falle beobachtet. Ebenso waren unangenehme Begleiterscheinungen, wie Tremor und Herzklopfen, die nach Novokainsuprareninverwendung oft auftreten, nicht festzustellen.

Lingmann[22] stellte nach Novokain-Claudeninjektion (10 bis 15 Tropfen auf 2 ccm Flüssigkeit) fest, daß durch den Claudengehalt das Gewebe gereizt wurde. Die Reizung äußerte sich in einer geringen Hyperämie und Infiltration der betreffenden Gewebsbezirke. Trotzdem sieht er hierin keine Kontraindikation für die Verwendung von Clauden.

Meropitan

Das Meropitan ist ein adrenalinfreies Anaesthetikum, das in 2 und 4%iger Lösung in den Handel kommt. Die sterile

Lösung enthält als analgesierenden Bestandteil 2%iges Merocait (Novokain) und als anämisierende Komponente auf 2 ccm Injektionsflüssigkeit eine internationale Einheit des isolierten die Blutgefäße kontrahierenden Hormons des Hypophysenhinterlappens. Der schwach saure Extrakt aus dem Hypophysenhinterlappen verursacht verschiedene Wirkungen. Er wirkt erregend auf den Uterus, blutdrucksteigernd und hemmend auf die Wasserausscheidung des Körpers. Außerdem fördert er die Kontraktion der glatten Muskulatur (Darm, Ureteren, Gallenblase). Die blutdrucksteigernde Wirkung des Extraktes beruht auf einer Kontraktion der Kapillaren. Diese Kapillarwirkung äußert sich in einer starken, kurze Zeit anhaltenden Hautblässe. Der Extrakt stellt eine völlig klare und eiweißfreie Lösung dar.

Kontraindiziert ist die Verwendung von Meropitan bei Nierenstörungen in der Schwangerschaft, Stenokardie, wegen der durch das Pitressin bewirkten Engerstellung der Koronargefäße, ferner bei Cholelithiasis, Koliken, Blasenschwäche und Diabetes mellitus, da das Pitressin insulinantagonistisch und blutzuckersteigernd wirkt.

Kraus[19] stellte fest, daß nach Meropitaninjektion die reaktive Hyperämie völlig fehlt und Nachblutungen sehr selten sind.

Weinberger[38] schreibt, daß das Meropitan kein vollständiger Ersatz für das Adrenalin darstellt. Am besten sei eine frischhergestellte adrenalinarme Lösung.

Lutsch[23] hebt besonders die Tatsache der absoluten Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Meropitans bei Verwendung in der Kinderzahnpflege hervor.

Schöbel[32] beobachtete, daß bei Meißelungen die Betäubung nicht ausreiche, während Extraktionen meist schmerzlos waren.

Nach den Untersuchungen von Bade[2] war die Dauer bei terminaler Anaesthesie zwischen 10 und 30 Minuten, bei Leitungsanaesthesie zwischen 28 und 80 Minuten. Bei längeren Eingriffen klang die Wirkung zu rasch ab, so daß die Operation nicht zu Ende geführt werden konnte. Er empfiehlt deshalb Novokain-Adrenalin und Meropitan gleichzeitig anzuwenden, um so die Menge des erforderlichen Adrenalinzusatzes etwas herabzusetzen.

Zusammenfassung

Als Suprareninersatzpräparate werden heute in der zahnärztlichen Lokalanaesthesie folgende verwendet:

Ephedrin, Prostigmin, Corbasil, Clauden und Meropitan.

1. Ephedrin und Prostigmin sind hinsichtlich Blutleere dem Suprarenin unterlegen.

2. Beim Prostigmin macht sich anstelle der erwarteten Anämie eine Hyperämie des infiltrierten Gewebes bemerkbar.

3. Das Corbasil erzielt bei zehnfach höherer Dosierung annähernd den gleichen vasokonstriktorischen Effekt wie das Adrenalin. Sowohl die razemische Form des Corbasils als auch das L-Corbasil sind nicht frei von Nebenwirkungen (Schilddrüsenschwellungen, Kollapse schwerster Art und Oedeme).

4. Durch Clauden wird eine Gewebsreizung hervorgerufen, die sich in einer Hyperämie und Infiltration der betreffenden Gewebsbezirke äußert. Bei der örtlichen Betäubung wird eine gewisse Blutleere, aber keine Gerinnung gewünscht.

5. Bei Verwendung von Meropitan war der Literatur zufolge die Dauer der Analgesie in vielen Fällen nicht ausreichend. Die unangenehmen Begleiterscheinungen nach Novokain-Suprarenininjektionen wie Blässe, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Kollaps sind besonders bei Verwendung von Ampullenpräparaten zu erwarten, weil hier der Suprareningehalt meist zu hoch ist. Nach Seidel[33] ist „die günstigste Ausnutzung der Suprareninwirkung in normalen Fällen bei Verwendung 2%iger Novokainlösungen erreicht, wenn jedes Kubikzentimeter 0,00002 Suprarenin enthält."

Durch die Frischherstellungsmethode, das Individualisieren und langsame Injektion ist es möglich, unangenehme Begleiterscheinungen nach Suprarenin weitgehend auszuschalten. Außerdem ist für den Arzt eine psychische Beeinflussung seiner Patienten notwendig.

Literaturverzeichnis.

1. Aeschlimann und Reinert: Die pharmakologische Wirkung einiger Analogen des Physostigmins. The journ. of Pharm. and exp. Therap. 1931, Bd. 43, Nr. 3, S. 413—444.
2. Bade: Klinische Versuche mit dem adrenalinfreien Lokalanaesthetikum „Meropitan". Zahnärztl. Rdsch. 1936, Nr. 17, S. 176.
3. Bauer: Ueber die Verwendung von Ephedrin als Ersatz des Adrenalins in der zahnärztlichen Lokalanaesthesie nebst experimentellen Untersuchungen zur Theorie und Klinik der Nebenerscheinungen der Injektionsanaesthesie. Vierteljahresschr. d. Zahnhlkd. 1930, H. 2, Jahrg. 46, S. 274.
4. Bichlmayr: Injektionsanaesthesie, Sonderdruck aus Deutscher Zahnärzte Kalender 1938, S. 85.
5. Braun: Die Medizin der Gegenwart in Selbstdarstellungen S. 19. Verlag: F. Meiner/Leipzig.
6. Braun: Ueber den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokalanaesthesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins in der Zahnheilkunde. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 69.
7. Braun-Läwen: Die örtliche Betäubung. 1933, S. 162. 8. Aufl., Verlag: J. A. Barth/Leipzig.
8. Caffier: Postoperative Peristaltikanregung und Atoniebekämpfung. Münchn. med. Wchschr. 1933, Nr. 5, S. 176, Nr. 6, S. 219.
9. Dobkowsky: Ueber die Möglichkeit des Ersatzes des Suprarenins bei Verwendung von Novokain. Zahnärztl. Rdsch. 1930, Nr. 39, S. 1714.
10. Dreyer: Suprarenin oder Corbasil? Zahnärztl. Rdsch. 1934, Nr. 46, S. 1894.
11. Fliege: Die Zusammensetzung und Sterilisation der Lösungen für die zahnärztliche Lokalanaesthesie. Habilitationsschrift, S. 38, Marburg 1931.
12. Groetzinger: Corbasil. Ztschr. f. Stomatologie 1937, Nr. 12, S. 813.

13. Guinat: De quelques essais d'utilisation du chlorhydrate d'ephedrine en stomatologie. Rev. odontol. 1930, Nr. 51, S. 468.
14. Harnisch: Schilddrüsenschwellungen nach Novokain-Corbasil-Injektion. Zahnärztl. Rdschr. 1938, Nr. 7, S. 278.
15. Herrmann: Vergleichende klinische Untersuchungen über allgemeine und lokale Wirkungen des Suprarenins und dessen neuartigem Ersatzes Corbasil. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. 1933, Nr. 11, S. 252.
16. Hubmann: Adrenalin-Corbasil-Meropitan. Zahnärztl. Rdsch. 1934, Nr. 34, S. 2095.
17. Kieffer: Nach welchen Gesichtspunkten können wir noch an Verbesserungen in der Zusammensetzung unserer Injektionsmittel denken? Dtsch. zahnärztl. Wchschr. 1930, Nr. 15, S. 828.
18. Kottlors: Die Darmwirkung des Prostigmin im Röntgenbild. Med. Kl. 1932, Nr. 11, S. 366.
19. Kraus: Ueber Lokalanaesthesie unter besonderer Berücksichtigung des Meropitan. Ztschr. f. Stomatologie 1935, Nr. 24, S. 1515.
20. Leiner: Ueber experimentelle und klinische Versuche mit einem neuen Peristaltikum „Prostigmin". Dtsch. med. Wchschr. 1931, H. 48.
21. Lindemann: Schmerzbekämpfung und Schmerzprophylaxe im Trigeminusgebiete. Schmerz-Narkose-Anaesthesie 1931/1932, Jahrg. 4, S. 163.
22. Lingmann: Die Anaesthesie bei Entzündungen im Mundkiefergebiet. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. 1936, Nr. 14, S. 305.
23. Lutsch: Beitrag zur lokalen Schmerzbekämpfung. Zahnärztl. Mitteilungen 1932, Nr. 45, S. 1198.
24. Meyer und Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie 1925, S. 191, 7. Aufl., Verlag: Urban u. Schwarzenberg/ Berlin.
25. Misgeld: Die anaesthesierende Wirkung des Ephetonin. Schmerz-Narkose-Anaesthesie 1932/34, Jahrg. 5, S. 33.
26. Möller: Pharmakologie für Zahnärzte. S. 164. 1934, Verlag: Lehmann/München.
27. Münch: Corbasil. Zahnärztl. Rdsch. 1936, Nr. 3, S. 112.
28. Paetz: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Prostigmin, einem Suprarenin-Ersatzmittel. Dissertation Marburg 1934.
29. Poulson: Lehrbuch der Pharmakologie. S. 198. 1930, 9. Aufl., Verlag: Hirsel/Leipzig.

30. Rein: Einführung in die Physiologie des Menschen, S. 203, 1936, Verlag: J. Springer/Berlin.
31. Schlinker: Corbasil. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. 1935, Nr. 31, S. 924.
32. Schöbel: Das adrenalinfreie Meropitan. Zahnärztl. Rdsch. 1933, Nr. 22, S. 1019.
33. Seidel: Ueber strittige Fragen in der Lokalanaesthesie und deren Klärung. Verhandlungen der Zahnärzteversammlung zu Münster i. W. am 15. und 16. Nov. 1912. Dtsch. Zahnheilkunde in Vorträgen 1913, Nr. 31.
34. Thöne: Corbasil, ein neuer Suprareninersatzstoff. Zahnärztl. Rdsch. 1933, Nr. 29, S. 1286.
35. Urbantschitsch: Corbasil und Struma. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. 1936, Nr. 40, S. 934.
36. Wagner: Zu den bisherigen vergleichenden Resultaten über die lokale und allgemeine Wirkung des Suprarenins und des Corbasils. Zahnärztl. Rdsch. 1935, Nr. 3, S. 106.
37. Wannenmacher: Zur Kritik des Corbasils. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. 1936, Nr. 16, S. 356.
38. Weinberger: Ueber Lokalanaesthesie mit besonderer Berücksichtigung des Meropitan. Ztschr. f. Stomatologie 1936, Nr. 6, S. 361.

Lebenslauf.

Am 14. März 1914 wurde ich, Heinz Joachim Riemann, als Sohn des Zahlmeisters Ernst Riemann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Wickert, in Kassel geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule, wurde ich Ostern 1924 in der Hindenburgschule (Realgymnasium 1) aufgenommen und erhielt am 7. März 1933 das Zeugnis der Reife. Anschließend nahm ich am Werkhalbjahr für Abiturienten teil. Im Winter-Semester 1933/34 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Göttingen. Dort bestand ich am 22. April 1935 die zahnärztliche Vorprüfung und setzte mein Studium mit Beginn des Sommer-Semesters 1936 in Marburg fort. Im Januar 1938 erhielt ich nach vollständig bestandenem zahnärztlichen Staatsexamen die zahnärztliche Approbation.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Göttingen: Fuchs, Gruber, Kranz, Pohl, Rebel, Rein, Voit, Windaus, Ziebe.

in Marburg: Baumann, Baur †, Boeminghaus, Elbrecht, Fliege, Laubender, Loebell, Pfannenstiel, von Reckow, Rix.

Herrn Prof. Fliege danke ich für die Ueberlassung des Themas sowie für seine Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit.